

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 700 267

②1 N° d'enregistrement national : 93 00266

⑤1 Int Cl<sup>5</sup> : A 61 K 9/107, 7/00, 31/16, C 07 C 233/20

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 13.01.93.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 13.07.94 Bulletin 94/28.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : Société Anonyme dite: L'OREAL —  
FR.

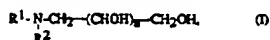
⑦2 Inventeur(s) : Mahieu Claude, Semeria Didier et  
Morançais Jean-Luc.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Bureau D.A. Casalonga - Josse.

⑤4 N-acyl amino déoxy alditols, et leur utilisation dans des compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques.

⑤7 On utilise pour la formation de compositions à usage  
cosmétique et/ou dermatopharmaceutique un ou plusieurs  
dérivés répondant à la formule générale



dans laquelle R<sup>1</sup> est un radical acyle dérivé d'un acide gras  
ayant 16 à 26 atomes de carbone et comportant une ou  
plusieurs insaturations de type éthylénique;

R<sup>2</sup> est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>; et n est un entier égal à 1 ou 5.

Application à la formation d'émulsions et de dispersions  
vésiculaires.

FR 2 700 267 - A1



5

La majorité des lipides proposés pour la préparation de compositions cosmétiques, en particulier d'émulsions ou de dispersions vésiculaires dérivent de source naturelle, les plus souvent cités appartenant aux familles des phospholipides. Ces composés sont en fait des mélanges de produits dont la variété d'arrangement de chaînes grasses rend difficile la caractérisation complète et pose des problèmes de reproductibilité lors des utilisations industrielles. Au contraire, les lipides synthétiques peuvent être parfaitement caractérisés ainsi que les matières premières servant à leur synthèse, ce qui implique des mises en oeuvre parfaitement dominées et reproductibles. De plus le choix des chaînes grasses et des têtes polaires formant ces lipides permet d'obtenir "sur mesure" les variétés de lipides voulues, en particulier en fonction des vésicules attendues.

Un certain nombre de composés synthétiques ont déjà été décrits et satisfont assez bien aux attentes des utilisateurs; cependant pour certains d'entre eux, tels ceux décrits dans le brevet français 2 328 764, l'utilisation d'une chimie statistique conduit à des mélanges de produits difficilement caractérisables et reproductibles. Pour la plupart d'entre eux un manque de compatibilité de leur structure avec les contraintes écologiques actuelles leur est reproché. On a donc été amené à rechercher des composés issus de matières premières renouvelables et donnant parfaitement satisfaction pour la fabrication de compositions cosmétiques et dermatopharmaceutiques, en particulier d'émulsions et de dispersions vésiculaires.

Parmi les composés connus répondant à ces impératifs, les composés utilisant des polyols ou amino polyols cycliques comme têtes polaires ont été revendiqués pour cette utilisation. Cependant, il s'est avéré que leur forte cristallinité induisait des recristallisations dans les feuillets vésiculaires, les rendant peu adaptés à cette utilisation. Le document EP-A-112 344 décrit des composés obtenus à

partir des oses réducteurs tels que le glucose, le galactose, le mannose, en présence d'amines (ammoniaque ou N-alkyl C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> amines), qui se prêtent parfaitement au rôle de tête polaire pour la formation de lipides entrant dans la fabrication d'émulsions et de dispersions vésiculaires; cependant les produits cités sont constitués pour leurs parties lipophiles soit de chaînes ramifiées non naturelles soit de chaînes aliphatiques linéaires saturées d'origine naturelle mais qui se sont avérées elles-même trop cristallines, ce qui induisait des instabilités dans les dispersions vésiculaires formées du fait de leur cristallisation.

La demande de brevet européen n° 0450 527 décrit des compositions cosmétiques contenant un amide d'acide gras répondant à la formule



où R<sup>1</sup> est un groupe alkyle ramifié ayant de 4 à 27 atomes de carbone. Il est indiqué que ces amides d'acides gras contribuent à la stabilisation des émulsions obtenues.

Le brevet US-A-1 985 424 décrit des composés d'amino déoxy polyols liés à une chaîne grasse insaturée par l'intermédiaire d'une fonction amide. Ces composés sont décrits comme utiles en tant qu'agent améliorant la résistance aux frottements dans l'industrie textile.

La demanderesse a trouvé que certains des composés du type prévu dans le brevet US-A-1 985 424 s'avèrent particulièrement utiles dans les compositions cosmétiques et/ou dermatopharmaceutiques, en particulier les émulsions ou les dispersions vésiculaires. En effet ils sont bien fabriqués à partir de matières premières naturelles renouvelables parfaitement caractérisables et leur synthèse est bien reproductible. De plus, les propriétés des émulsions et dispersions vésiculaires formées avec cette classe de lipides synthétiques sont tout à fait satisfaisantes, la cristallinité de ces derniers n'allant pas à l'encontre de la stabilité des couches bimoléculaires formées. Enfin, la chaîne hydrocarbonée des acides gras de ces composés du fait de son

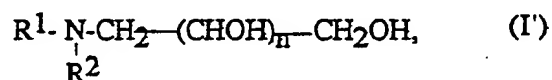
(ses) insaturation(s) possède une mobilité qui lors de son contact avec des couches externes de la peau, abaisse la température de transition des lipides du stratum corneum liée à leur désordre, et facilite ainsi la pénétration des produits actifs contenus dans les compositions.

5 Par conséquent la présente invention a pour objet l'utilisation d'amino-déoxy-polyols liés à une chaîne grasse insaturée par l'intermédiaire d'une fonction amide dans des compositions à usage cosmétique et/ou dermatopharmaceutique.

10 L'invention a également pour objet les compositions cosmétiques et/ou dermatopharmaceutiques contenant de tels composés, en particulier des émulsions et dispersions vésiculaires contenant de tels composés.

L'invention a aussi pour objet une vésicule qui est délimitée par un ou plusieurs feuilletts d'une phase lipidique contenant au moins un des composés d'amino-déoxy-polyols mentionnés ci-dessus.

15 L'invention a également pour objet de nouveaux composés de formule (I')

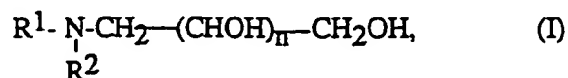


20 dans laquelle  $\text{R}^1$  est un radical acyle dérivé d'un acide gras ayant 16 à 26 atomes de carbone et comportant une ou plusieurs insaturations de type éthylénique;

$\text{R}^2$  est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ; et

25  $n$  est un entier compris entre 1 et 5; à la condition que, lorsque  $n = 4$  et  $\text{R}^2$  est  $-\text{CH}_3$  ou  $n = 1$  et  $\text{R}^2$  est H, le radical  $\text{R}^1$  soit un radical acyle ne dérivant pas de l'acide oléique.

30 Plus particulièrement la présente invention a pour objet l'utilisation dans des compositions à usage cosmétique et/ou dermatopharmaceutique, et en particulier dans des émulsions ou des dispersions vésiculaires, de composés répondant à la formule générale:



35 dans laquelle  $\text{R}^1$  est un radical acyle dérivé d'un acide gras ayant de 16

à 26 atomes de carbone et comportant une ou plusieurs insaturations de type éthylénique, et notamment 1 à 3 insaturations;

$R^2$  est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de  $C_1$  à  $C_4$ ; et de préférence en  $C_1$ , et n est un entier compris entre 1 et 5.

5 De préférence, selon l'invention  $R^2$  est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et n est égal à 4. De préférence également  $R^1$  est un reste acyle dérivé des acides palmitoléique, oléique, linoléique, linolénique, eicosapentaénoïque, docosahexaénoïque, leurs isomères et leurs mélanges. De préférence encore le reste aminopolyol est un reste  
10 dérivé de la glucamine, la galactamine, la mannamine, la fructamine, et la xylamine, dérivées respectivement du glucose, du galactose, du mannose, du fructose et du xylose.

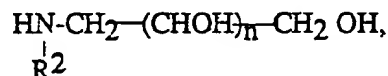
Les procédés de préparation des composés de formule (I) sont bien connus de l'homme de métier. On peut par exemple préparer les  
15 composés répondant à la formule (I) par la méthode décrite par E.K. HILDRETH, Biochem J. 207 (1982) 363. Selon cette méthode, on prépare dans une première phase un anhydride mixte en faisant réagir un acide carboxylique de formule :



20

où R CO correspond au radical acyle  $R^1$  défini précédemment, avec un halogénoformiate dans un solvant convenable en présence d'un accepteur d'acide, par exemple de la pyridine, pour former une solution d'anhydride mixte.

25 Dans une deuxième phase on fait réagir la solution d'anhydride mixte obtenue avec une N-alkyl amine de formule :



30 où  $R^2$  et n sont définis comme précédemment, dans un solvant approprié, par exemple, un alcool inférieur comme le méthanol ou l'éthanol, le diméthylformamide ou le tétrahydrofurane.

La présente invention a également pour objet des compositions à usage cosmétique ou dermatopharmaceutique contenant au moins un  
35 composé de formule (I) et au moins un adjuvant cosmétique ou

dermopharmaceutique. Généralement les compositions selon l'invention se présentent sous forme d'émulsion ou de dispersion.

5 Selon l'invention, les composés de formule (I) représentent de 0,5 % à 20 %, et de préférence de 2 à 10 % du poids total de la composition.

Lorsque les compositions selon l'invention se présentent sous forme d'émulsions de type eau-dans-l'huile ou huile-dans-l'eau, la phase grasse est essentiellement constituée d'un mélange de composé de formule (I) avec au moins une huile, et éventuellement un autre  
10 corps gras.

La phase grasse des émulsions peut constituer de 5 à 90 % du poids total de l'émulsion.

La phase aqueuse desdites émulsions constitue de préférence de 10 à 95 % du poids total de l'émulsion.

15 La proportion de l'agent émulsionnant peut être comprise entre 0,5 et 20 %, et de préférence entre 2 et 10 % du poids total de l'émulsion.

Parmi les principaux adjuvants pouvant être présents dans les compositions selon l'invention, on peut citer les corps gras tels que les huiles ou les cires minérales, animales, végétales ou synthétiques, les  
20 acides gras, les esters d'acides gras tels que les triglycérides d'acides gras ayant de 6 à 18 atomes de carbone, les alcools gras; des co-émulsionnants comme les alcools gras oxyéthylénés ou les alcoyléthers de polyglycérol; les solvants tels que les monoalcools ou polyalcools inférieurs contenant de 1 à 6 atomes de carbone ou encore l'eau.

25 Les mono- ou polyalcools plus particulièrement recommandés sont l'éthanol, l'isopropanol, le propylène glycol, le glycérol et le sorbitol.

A titre de corps gras, parmi les huiles minérales, on peut citer l'huile de vaseline; parmi les huiles animales, les huiles de baleine, de phoque, de menhaden, de foie de flétan, de morue, de thon, de tortue,  
30 de pied de boeuf, de pied de cheval, de pied de mouton, de vison, de loutre, de marmotte, etc.; parmi les huiles végétales, les huiles d'amande, de germe de blé, d'olive, de germe de maïs, de jojoba, de sésame, de tournesol, de palme, de noix, de karité, de shoréa, de macadamia, de pépins de cassis et similaires.

35 Parmi les esters d'acides gras, on peut utiliser des esters d'acides

en  $C_{12}$  à  $C_{22}$  saturés ou insaturés et d'alcools inférieurs comme l'isopropanol ou le glycérol ou d'alcools gras en  $C_8$  à  $C_{22}$ , linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés ou encore d'alcanediols-1,2 en  $C_{10}$ - $C_{22}$ .

5 On peut également citer comme corps gras, la vaseline, la paraffine, la lanoline, la lanoline hydrogénée, le suif, la lanoline acétylée, les huiles de silicone.

10 Parmi les cires, on peut citer la cire de Sipol, la cire de lanoline, la cire d'abeille, la cire de Candelila, la cire microcristalline, la cire de Carnauba, le spermaceti, le beurre de cacao, le beurre de karité, les cires de silicone, les huiles hydrogénées concrètes à 25°C.

Parmi les alcools gras, on peut citer les alcools laurique, cétylique, myristique, stéarique, palmitique, oléique et les alcools de GUERBET comme le 2-octyldodécanol, le 2-décyltétradécanol ou le 2-hexyldécanol.

15 A titre de co-émulsionnants, parmi les alcools gras polyoxyéthylénés, on peut citer les alcools laurique, cétylique, stéarylique et oléique comportant de 2 à 20 moles d'oxyde d'éthylène et parmi les alcoyléthers de polyglycérol, les alcools en  $C_{12}$ - $C_{18}$  comportant de 2 à 10 moles de glycérol.

20 Il peut aussi être utile d'utiliser des épaississants tels que les dérivés de cellulose, les dérivés d'acide polyacrylique, les gommes de guar ou de caroube ou la gomme de xanthane.

25 La composition selon l'invention peut également contenir des adjuvants habituellement utilisés en cosmétique ou en dermopharmacie et notamment des produits hydratants, des adoucissants, des colorants, des conservateurs, des parfums et des propulseurs.

La demanderesse a mis en évidence que les composés de formule (I) constituent des lipides amphiphiles non-ioniques capables de former de vésicules à structure lamellaire.

30 La demanderesse a mis en évidence que les composés de formule (I) constituent des lipides amphiphiles non-ioniques capables de former des vésicules à structure lamellaire.

35 De façon connue, ces vésicules sont caractérisées par une structure en feuillets constitués de couches de phase lipidique encapsulant une phase aqueuse.



Ces vésicules sont, de façon connue, préparées sous forme de dispersion dans une phase aqueuse. On trouvera une liste non limitative de divers modes de préparation dans "*Les liposomes en biologie cellulaire et pharmacologie*" - Editions INSERM - John LIBLEY, Eurotext, 1987, pages 6 à 18.

Les vésicules obtenues sont donc constituées d'une phase lipidique constituée d'un ou plusieurs feuillets encapsulant une phase E aqueuse et elles sont dispersées dans une phase aqueuse de dispersion D.

Les vésicules formées avec les composés de formule (I) possèdent dans l'ensemble un bon taux de gonflement, une faible perméabilité et une bonne stabilité.

La présente invention a également pour objet les vésicules à structure lamellaire, délimitées par un ou plusieurs feuillets formés d'une phase lipidique encapsulant une phase aqueuse et contenant au moins un composé de formule (I).

La présente invention a aussi pour objet une composition cosmétique ou dermopharmaceutique contenant, dispersées dans une phase aqueuse de dispersion D, des vésicules délimitées par un ou plusieurs feuillets formés d'une phase lipidique contenant au moins un composé de formule (I).

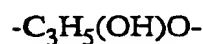
Selon l'invention, tous les lipides amphiphiles ioniques et/ou non-ioniques susceptibles de former des vésicules stables, seuls ou en mélange avec des additifs ayant pour fonction de diminuer la perméabilité des membranes des vésicules et d'améliorer leur stabilité, peuvent être utilisés en mélange avec les composés de formule (I) pour constituer les membranes lipidiques des vésicules selon l'invention. La phase lipidique constitutive des membranes des vésicules de la dispersion selon l'invention peut donc comprendre, de façon connue, au moins un lipide choisi dans le groupe formé par :

A/ les lipides non-ioniques ci-après définis :

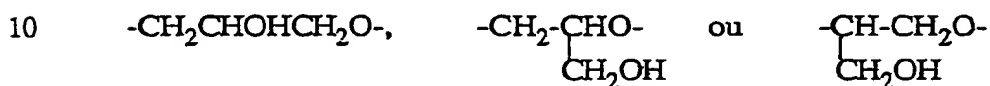
(1) les dérivés du glycérol, linéaires ou ramifiés, de formule :



dans laquelle :



est représenté par les structures suivantes, prises en mélange ou séparément :



. q est une valeur statistique moyenne comprise entre 1 et 6 ou bien q = 1 ou 2, auquel cas  $-C_3H_5(OH)O-$  est représenté par la structure  $-CH_2-CHOH-CH_2O$  ;

.  $R^3$  représente :

(a) une chaîne aliphatique, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, contenant de 12 à 30 atomes de carbone : ou des radicaux hydrocarbonés des alcools de lanoline; ou les restes d'alpha-diols à longue chaîne;

(b) un reste  $R^4 CO$ , où  $R^4$  est un radical aliphatique, linéaire ou ramifié, en  $C_{11}-C_{29}$  ;

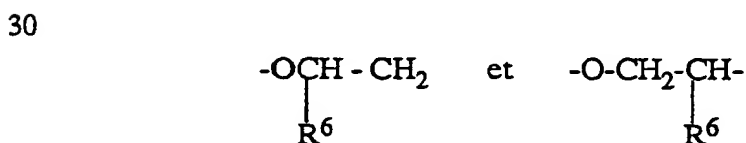
(c) un reste



où :

.  $R^5$  peut prendre la signification (a) ou (b) donnée pour  $R^3$  ;

.  $-OC_2H_3(R^6)-$  est représenté par les structures suivantes, prises en mélange ou séparément :



où  $R^6$  prend la signification (a) donnée pour  $R^3$  ;

(2) les éthers de polyglycérol, linéaires ou ramifiés, comportant deux

chaînes grasses ;

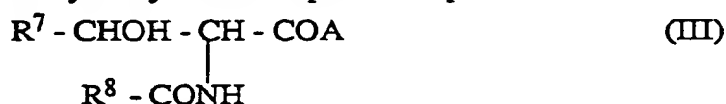
(3) les diols à chaîne grasse ;

(4) les alcools gras, oxyéthylénés ou non, les stérols, tels que le  $\beta$ -sitostérol, le cholestérol et les phytostérols, oxyéthylénés ou non ;

5 (5) les éthers et esters de polyols, oxyéthylénés ou non, l'enchaînement des oxydes d'éthylène pouvant être linéaire ou cycliques ;

(6) les glycolipides d'origine naturelle ou synthétique, les éthers et esters de mono- ou polysaccharides et, notamment, les éthers et les  
10 esters de glucose ;

(7) les hydroxylamides représentés par la formule :



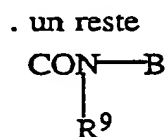
15 dans laquelle :

-  $\text{R}^7$  désigne un radical alkyle ou alcényle en  $\text{C}_7\text{-C}_{21}$  ;

-  $\text{R}^8$  désigne un radical hydrocarboné, saturé ou insaturé en  $\text{C}_7\text{-C}_{31}$  ;

- COA désigne un groupement choisi parmi les deux groupements  
suivants :

20



25 où :

· B est un radical alcoyle dérivé d'amines primaires ou secondaires, mono- ou polyhydroxylées ;

·  $\text{R}^9$  désigne un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, éthyle ou hydroxyéthyle; et

30

· un reste  $-\text{COOZ}$ , où Z représente le reste d'un polyol en  $\text{C}_3\text{-C}_7$ .

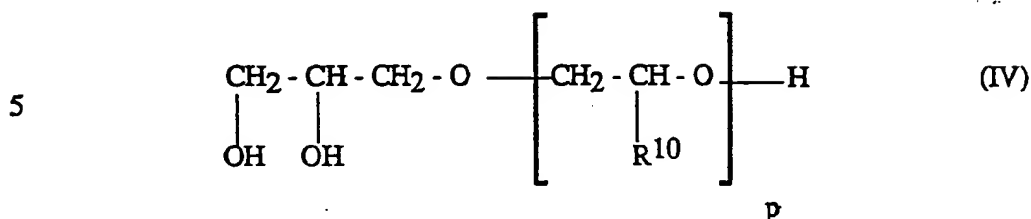
(8) les céramides naturels ou de synthèse ;

(9) les dihydroxyalkylamines, les amines grasses oxyéthylénées ;

35

(10) les dérivés du glycérol décrits dans la demande de brevet PCT n°

92/08685 et répondant à la formule :



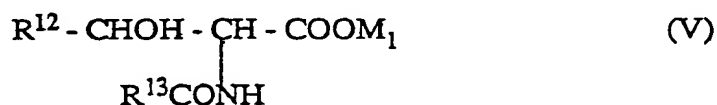
dans laquelle  $\text{R}^{10}$  représente un radical alkyle linéaire en  $\text{C}_{14}$  à  $\text{C}_{18}$  ou un groupement  $-\text{CH}_2 \text{ Y}$  dans lequel  $\text{Y}$  est  $-\text{OR}^{11}$ ,  $\text{R}^{11}$  représentant un radical alkyle linéaire en  $\text{C}_{10}$ - $\text{C}_{18}$  et, de préférence, en  $\text{C}_{16}$ , et  $p$  représente une valeur statistique moyenne supérieure à 1 et au plus égale à 3 et, en outre, lorsque  $\text{R}^{10}$  est  $-\text{CH}_2 \text{ Y}$ ,  $p$  peut également

B/ les lipides amphiphiles ioniques ci-après définis :

(1) les lipides amphiphiles anioniques suivants :

. les phospholipides naturels, les phospholipides modifiés par voie chimique ou enzymatique, et les phospholipides de synthèse ;

. les composés anioniques de formule :



dans laquelle :

-  $\text{R}^{12}$  représente un radical alkyle ou alcényle en  $\text{C}_7$ - $\text{C}_{21}$  ;

-  $\text{R}^{13}$  représente un radical hydrocarboné, saturé ou insaturé, en  $\text{C}_7$ - $\text{C}_{31}$ , et

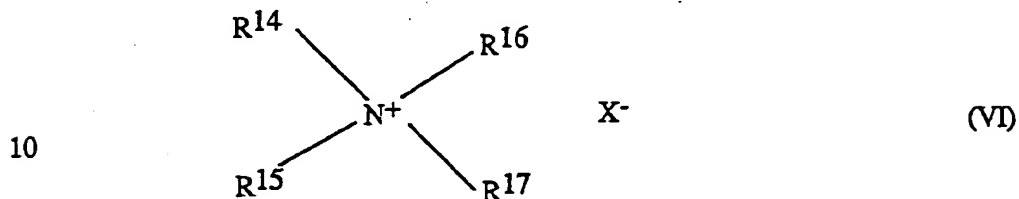
-  $\text{M}_1$  représente  $\text{H}$ ,  $\text{Na}$ ,  $\text{K}$ ,  $\text{NH}_4$  ou un ion ammonium substitué dérivé d'une amine ;

. les composés anioniques, tels que les esters phosphoriques d'alcools gras, notamment le dicétylphosphate et le dimyristylphosphate sous forme d'acides ou de sels alcalins, l'acide heptylnonylbenzène sulfonique ; le sulfate de cholestérol acide ou le

phosphate de cholestérol acide, ainsi que leurs sels alcalins; les lysolécithines; les alkylsulfates tels que le cétylsulfate de sodium; les gangliosides ;

(2) les lipides amphiphiles cationiques suivants :

. les composés cationiques ayant la formule :



dans laquelle  $R^{14}$  et  $R^{15}$ , identiques ou différents, représentent des radicaux alkyle en  $C_{12}$ - $C_{20}$  et  $R^{16}$  et  $R^{17}$ , identiques ou différents, des radicaux alkyle en  $C_1$ - $C_4$ ;

. les amines à longue chaîne et leurs dérivés ammonium quaternaire : les esters d'aminoalcools à longue chaîne et leurs sels et dérivés ammonium quaternaire ; et

. les lipides polymérisables, comme décrits par RINGSDORF et autres, dans "ANGEVANDTE Chemic." vol. 27, n° 1, Janvier 1988, pages 129-137.

On peut aussi ajouter à la phase lipidique constituant les parois vésiculaires des additifs, tels que certains polymères comme, par exemple, les polypeptides et les protéines.

La phase aqueuse de dispersion selon l'invention peut être constituée par de l'eau, ou un mélange d'eau et d'au moins un solvant miscible à l'eau tels que les alcools en  $C_1$ - $C_7$  et les polyols d'alkyle en  $C_1$ - $C_5$ . La phase aqueuse peut également contenir des composés en solution, tels que des sucres, des sels organiques ou minéraux ou des polymères. La phase aqueuse de dispersion peut aussi contenir une dispersion de gouttelettes d'un liquide non miscible à l'eau que les vésicules stabilisent, de sorte qu'il n'est pas nécessaire d'introduire pour cette stabilisation un émulsionnant, tel que le monostéarate de glycérol par exemple ; ce liquide non miscible à l'eau peut être choisi dans le groupe formé par les huiles animales ou végétales, les huiles

essentielles naturelles ou synthétiques, les hydrocarbures, les hydrocarbures halogénés, les silicones, les esters d'un acide minéral et d'un alcool, les éthers et les polyéthers. Des exemples de liquides non miscibles à l'eau sont mentionnés dans le brevet européen 455 528.

5 Dans la composition selon l'invention, la phase lipidique totale de la dispersion représente avantageusement entre 0,5 % et 20 % en poids et, de préférence, entre 2 et 10% en poids, par rapport au poids total de la dispersion. Le (ou les) lipide(s) amphiphile(s) représente(nt)  
10 avantageusement entre 10 et 95 % en poids et, de préférence, de 40 à 90 % en poids par rapport au poids total de la phase lipidique vésiculaire. Les vésicules ont, de préférence, des dimensions comprises entre 20 et 3000 nanomètres, plus particulièrement entre 20 et 500 nanomètres.

Les compositions obtenues avec les composés selon l'invention  
15 peuvent contenir, de façon connue, un ou plusieurs composé(s) actif(s) ou adjuvant(s) ayant une activité cosmétique \* et/ou dermatopharmaceutique, qui, selon leurs caractéristiques de solubilité, peuvent avoir différentes localisations. Par exemple, dans le cas de  
20 dispersions de vésicules contenant une phase aqueuse encapsulée, si les adjuvants sont liposolubles, on les introduit dans la phase lipidique constituant le(s) feuillet(s) des vésicules ou dans les gouttelettes de liquide non miscible à l'eau stabilisées par les vésicules; si les adjuvants sont hydrosolubles, on les introduit dans la phase aqueuse encapsulée des vésicules ou dans la phase aqueuse de dispersion; si les  
25 adjuvants sont amphiphiles, ils se répartissent entre la phase lipidique et la phase aqueuse encapsulée avec un coefficient de partage, qui varie selon la nature de l'adjuvant amphiphile et les compositions respectives de la phase lipidique et de la phase aqueuse encapsulée. De façon générale, les adjuvants cosmétiques et/ou dermatopharmaceutiques  
30 sont mis en place dans la phase lipidique des feuillets et/ou dans la phase encapsulée par les feuillets.

Dans le cas des émulsions de type huile-dans-eau ou eau-dans-huile contenant un composé de formule (I) comme agent émulsionnant, les composés liposolubles sont introduits dans la phase huileuse et les  
35 composés hydrosolubles dans la phase aqueuse. De même, les

adjuvants amphiphiles se répartissent entre la phase aqueuse et la phase huileuse.

Comme adjuvants cosmétiques et/ou dermatopharmaceutiques, on peut citer les anti-oxydants ou les anti-radicaux libres, les agents hydratants ou humectants, les agents monorégulateurs accélérateurs de bronzage, les agents monorégulateurs dépigmentants, les agents de coloration de la peau, les liporégulateurs, les agents anti-vieillessement et anti-rides, les agents anti-UV, les agents kératolytiques, les émoullients, les agents anti-inflammatoires, les agents rafraîchissants, les agents cicatrisants, les agents protecteurs vasculaires, les agents anti-bactériens, les agents antifongiques, les agents insectifuges, les agents anti-perspirants, les agents déodorants, les agents anti-pelliculaires, les anti-chutes des cheveux, les colorants capillaires, les agents décolorants pour cheveux, les réducteurs pour permanente, les agents conditionneurs pour la peau et les cheveux. Ces adjuvants cosmétiques et/ou dermatopharmaceutiques sont cités de façon plus détaillée dans la demande de brevet PCT n° 92/08685.

Les compositions selon l'invention peuvent aussi contenir, de façon connue, des additifs de formulation n'ayant ni activité cosmétique, ni activité dermatopharmaceutique propre, mais utiles pour la formulation des compositions sous forme de lotion, crème ou sérum. Ces additifs sont, en particulier, pris dans le groupe formé par les gélifiants, les polymères, les conservateurs, les colorants, les opacifiants et les parfums. Parmi les gélifiants utilisables, on peut citer les dérivés de cellulose tels que l'hydroxyéthylcellulose, les dérivés d'algues tels que le stiatagum, des gommes naturelles, telles que l'adragante, et des polymères synthétiques, en particulier les mélanges d'acides polycarboxyvinylques commercialisés sous la dénomination commerciale "CARBOPOL" par la Société GOODRICH. Ces additifs sont plus particulièrement ajoutés dans une phase aqueuse, par exemple la phase aqueuse de dispersion de vésicules ou la phase aqueuse d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile.

Les exemples donnés ci-après, à titre illustratif et nullement limitatif, permettront de mieux comprendre l'invention.

**EXEMPLE 1**

Préparation du 1-[méthyl-cis-9-octadécénoyl-amino]-1-dééoxy-D-glucitol \*

5

10

15

Dans un réacteur contenant 30 ml de pyridine, 300 ml de diisopropyléther et 85 g d'acide oléique (Fluka ERG B.6), on introduit 34,5 ml de chloroformiate d'éthyle. Après addition, on sépare le chlorure de pyridinium formé par filtration et on introduit dans la solution d'anhydride mixte formée, à 60°C, 58,5 g de N-méthyl glucamine dissoute dans 450 ml de méthanol. En fin d'addition, on poursuit la réaction pendant quatre heures à la température ambiante, puis on élimine les solvants par distillation sous vide. On obtient 142 g d'une huile jaune claire qui après traitement par 230 g de résine AMBERLITE IRN 150 en suspension dans deux litres d'éthanol, fournit un produit brut, qui après recristallisation dans l'acétone conduit à 66 g de produit pur blanc ayant un point de fusion de 74°C. On a vérifié la structure du produit obtenu par RMN du proton.

20

**Analyse élémentaire**

25

	C %	H %	N %
calculé	65,32	10,74	3,05
trouvé	65,46	10,73	3,16

30

\* Produit décrit dans US-A-1 985 424 comme une "masse pâteuse brun clair"



## EXEMPLE 2

Préparation du 1-[Méthyl-cis, cis-9,12-octadécadiénoyl-amino]-1-déoxy-D-glucitol.

5

Dans un ballon, sous atmosphère inerte, on solubilise 4,1 g de chloroformiate d'éthyle dans 10 ml de tétrahydrofurane. On refroidit la solution à - 15°C et on ajoute goutte-à-goutte 13,6 g de linoléate de triéthylamine préalablement solubilisés dans 20 ml de tétrahydrofurane.

10

Après 2 heures d'agitation à température ambiante, on verse lentement le mélange réactionnel, sous atmosphère inerte, dans 6,95 g de N-méthyl glucamine solubilisés dans 60 ml de méthanol à chaud.

15

Après 3 heures d'agitation, à 30°C, on évapore à sec le milieu réactionnel, sous vide.

20

Le produit brut obtenu est chromatographié sur colonne de silice avec comme éluant un mélange en volume de 95/5 de dichlorométhane/méthanol et après évaporation du solvant d'élution, sous vide, on obtient 8,1 g de produit pur (rendement 50 %), ayant un point de fusion de 61°C. Les spectres RMN <sup>13</sup>C et de masse sont conformes à la structure attendue.

### Analyse élémentaire

25

	% C	% H	% N	% O
Calculé	65,61	10,35	3,06	20,98
trouvé	65,64	10,32	3,28	21,08

30

**EXEMPLE 3**

On prépare un produit analogue à celui de l'exemple 2 mais dont l'acide insaturé est en mélange avec d'autres acides insaturés et saturés.

Selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 2, et en utilisant 13,6 g de sels de triéthylamine d'un mélange d'acides gras en C<sub>18</sub> constitué d'environ 15,5 % d'acide oléique, 72,4 % d'acide linoléique et 3,4 % d'acide linolénique à partir de la "vitamine F" de chez Dubois® de composition :

C <sub>14</sub>	0,1 %
C <sub>16</sub>	6,5 %
C <sub>18</sub> :	15,5 % (oléique)
C <sub>18</sub> : 2	72,4 % (linoléique)
C <sub>18</sub> : 3	3,4 % (linolénique)

On obtient 3,4 g d'un produit (rendement 21 %), ayant un point de fusion de 59°C. Les spectres RMN <sup>13</sup>C et de masse sont conformes à la structure attendue

**Analyse élémentaire**

	% C	% H	% N	% O
calculé (d'après 100 % de chaîne linoléique).	65,61	10,35	3,06	20,98
trouvé	65,74	10,34	2,99	20,82

**EXEMPLES 4:**

Préparation du 1-[-cis-9-octadécénoyl-amino]-1-déoxy-D-glucitol  
ou (N-oléoyl-D-glucamine)

5

Dans un ballon, on solubilise 10 g de glucamine dans 70 ml de diméthylformamide et 30 ml d'eau, à 45°C ; on additionne alors simultanément, en 20 minutes, 17,5 g de chlorure d'oléoyle et 6,1 g de triéthylamine.

10

Après 1 H 30 d'agitation à 45°C, le milieu réactionnel est versé dans 300 ml d'acétone et 50 ml d'eau, à + 4°C ; après essorage, le précipité obtenu est cristallisé dans 200 ml d'éthanol puis filtré et séché.

15

On obtient ainsi 10 g (Rendement 41 %) du produit attendu ayant un point de fusion de 131°C.

Les spectres de RMN<sup>13</sup>C et de Masse sont conformes à la structure attendue.

20

**ANALYSE ELEMENTAIRE :**

		% C	% H	% N	% O
25	Calculé	64,69	10,63	3,14	21,54
	Trouvé	64,71	16,67	3,26	21,77

**EXEMPLE 5 :****Préparation du N-(oléoyl)-3-amino-1,2-propanediol**

5 Dans un ballon, sous atmosphère inerte, on solubilise 6,1 g de chloroformiate d'éthyle dans 20 ml de tétrahydrofurane ; cette solution étant refroidie à - 15°C, on additionne goutte-à-goutte 20,6 g d'oléate de triéthylamine préalablement solubilisés dans 150 ml de tétrahydrofurane.

10 Après 3 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est versé lentement, sous atmosphère inerte, dans 4,6 g d'amino-propanediol solubilisés dans 50 ml de diméthylformamide.

15 Après 3 heures d'agitation à 60°C, le produit est extrait au moyen de dichlorométhane et d'eau, puis séché et évaporé à sec, sous vide.

20 Le produit brut obtenu est chromatographié sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 99,5/0,5) et après évaporation du solvant d'élution, sous vide, on obtient 6,3 g de produit pur (rendement 35 %) ayant un point de fusion de 77°C.

Le spectre RMN<sup>13</sup>C est conforme à la structure attendue.

25 **ANALYSE ELEMENTAIRE :**

	% C	%H	%N	%O
30 Théorique	70,94	11,62	3,94	13,53
Trouvé	70,78	11,62	3,86	13,77

**Exemples A et C et exemples comparatifs B et D (dispersions vésiculaires à 5 % dans une solution aqueuse de glucose 0,3M et d'azoture de sodium  $3,1 \cdot 10^{-3} M$ )**

5 On prépare quatre dispersions vésiculaires pour évaluer l'aptitude du composé de l'exemple 1 à former des dispersions stables. Pour les exemples comparatifs B et D on a utilisé un dérivé de N-méthyl glucamine à chaîne saturée.

10 On a indiqué dans le tableau I ci-dessous les composés ainsi que leurs proportions pour chacune des dispersions.

**TABLEAU I**

Composant	% en poids			
	Exemple A	Exemple B	Exemple C	Exemple D
(1) Composé de l'exemple 1	2,375	-	2,375	-
(2) N-Octadecanoyl-N-Méthyl-D- glucamine	-	2,375	-	2,375
(3) Cholestérol	2,375	2,375	2,375	2,375
(4) Dicétyl phosphate de sodium	0,250	0,250	0,250	0,250
Solution aqueuse de glucose 0,3 M et d'azoture de sodium $3,1 \cdot 10^{-3} M$ .	95	95	95	95
Total	100	100	100	100

On a préparé ces dispersions en utilisant le mode opératoire suivant:

étape 1 : Dans un réacteur de 50 ml on introduit 0,5 g des composés 1 ou 2, 3 et 4 et on les solubilise dans un mélange de méthanol/chlorure de méthylène à 40°C pour les exemples A et C, à

50°C pour les mélanges des exemples comparatifs B et D; on élimine ensuite le solvant à l'aide d'un évaporateur rotatif depuis la pression atmosphérique jusqu'à un vide de 100 Pa.

5     Etape 2 : On prélève le film lipidique formé et on l'introduit dans un flacon de 5 ml auquel on ajoute son poids de solution aqueuse. On triture le mélange, puis on le chauffe à 75°C pendant une demi-heure. On laisse ensuite refroidir à la température ambiante. On répète cette opération 4 fois pour les exemples A et C et 10 fois pour les exemples B et D.

10

Etape 3 : On ajoute au mélange obtenu 9 fois son poids de solution aqueuse, on agite par secouage (OSCILL 12 PROLABO) pendant 2 h. à 40°C pour les exemples C et D et pendant 2 h à 70°C pour les exemples A et B.

15     On laisse la dispersion revenir à une température de 30°C.

Etape 4 : On traite la dispersion obtenue 2 minutes aux ultrasons. L'homogénéisateur à ultrasons utilisé est un appareil commercialisé par la Société SONICPOWER Co sous la dénomination : SONIFIER  
20     B30. Dans le cas présent, l'appareil était équipé d'une microsonde, et utilisé dans les conditions de réglage suivantes :

- cycle de travail : 50 %
- réglage de puissance : position 5

25     Les dispersions obtenues ont été conservées à + 20°C.

      Le taux d'encapsulation du glucose par les vésicules a été mesuré pour des dispersions âgées de 1 jour, le taux d'encapsulation étant le rapport entre la quantité de glucose contenue à l'intérieur des vésicules et la quantité totale de glucose contenue dans la dispersion.

30     L'évolution des dispersions au cours du temps a été suivie par microscopie optique (microscope DIAPLAN-LEITZ).

      Les principaux résultats obtenus sont indiqués dans le tableau II :

35

TABLEAU II

5	EXEMPLE	Microscopie optique		Taux d'encapsulation (%)
		Observation	Age de la dispersion	
	A	Vésicules	5 jours	12
		Vésicules	4 mois	
	B	Vésicules + cristaux	5 jours	3
		Vésicules + cristaux	4 mois	
10	C	Vésicules	5 jours	15
		Vésicules	4 mois	
	D	Vésicules + cristaux	5 jours	7
		Vésicules + cristaux	4 mois	

15

20

On notera que les dispersions à base du composé de l'exemple 1 et préparées à 70°C (exemple A) et à 40°C (exemple C) conduisent à des vésicules beaucoup plus stables et à plus fort taux d'encapsulation par rapport à celles obtenues (exemple B et D) avec le composé homologue à chaîne saturée qui conduisent en quelques jours à la formation de cristaux.

**Exemple E : Emulsion eau-dans-l'huile**

On prépare une émulsion eau-dans-huile selon l'invention à partir des phases suivantes :

5

**Phase A :**

- Eau	19,7 %
- Méthylparahydroxybenzoate	0,15 %
- Diiséthionate d'hexamédine	0,05 %
10 - Glycérol	7 %
- Sel de sodium de l'éthylène diamine tétracétique	0,1 %

**Phase B :**

15 - Composé de l'exemple 1	10 %
- Huile de vaseline	35 %
- Polyisobutylène	10 %
- Acide stéarique	5 %
- Néopentate d'isostéaryle	2 %
20 - Néopentanoate de cétostéaryle	3 %

**Phase C :**

- Cyclopentadiméthicone	8 %
-------------------------	-----

25

**Mode opératoire**

On chauffe la phase A jusqu'à dissolution du méthylparahydroxybenzoate. On prépare dans un bécher la phase B et la maintient à 85°C au bain-marie. A 75°C sous agitation à 4000 t/m, on introduit la phase A dans la phase B. On agite lentement la préparation jusqu'à refroidissement à température ambiante. A 40°C, on ajoute la phase C sous agitation.

30

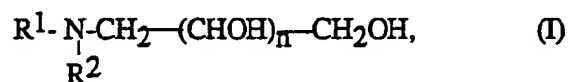
On obtient ainsi un émulsion eau-dans-l'huile.

35



REVENDICATIONS

- 5 1. Utilisation dans des compositions à usage cosmétique et/ou  
dermopharmaceutique d'un ou plusieurs dérivés de N-acyl amino  
déoxy alditol répondant à la formule générale



- 10 dans laquelle R<sup>1</sup> est un radical acyle dérivé d'un acide gras ayant 16 à  
26 atomes de carbone et comportant une ou plusieurs insaturations de  
type éthylénique;

R<sup>2</sup> est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ; et  
n est un entier compris entre 1 et 5.

- 15 2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que  
R<sup>2</sup> est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

3. Utilisation selon l'une quelconque des revendications  
précédentes caractérisée par le fait que l'acide gras est choisi parmi  
les acides palmitoléique, oléique, linoléique, linolénique,  
eicosapentaénoïque, docosahexaénoïque, leurs isomères et leurs  
20 mélanges.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications  
précédentes, caractérisée par le fait que n est égal à 4.

5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications  
précédentes, caractérisée par le fait que la composition est une  
émulsion ou une dispersion de vésicules lipidiques.  
25

6. Composition cosmétique ou dermopharmaceutique caractérisée  
par le fait qu'elle contient de 0,5 à 20 % en poids, de préférence de 2 à  
10 % en poids, d'au moins un composé de formule (I) et au moins un  
adjuvant cosmétique ou dermopharmaceutique.

- 30 7. Composition selon la revendication 6, caractérisée par le fait  
qu'elle se présente sous forme d'une émulsion eau-dans-huile ou huile  
dans eau.

8. Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait  
qu'elle comporte au moins un autre constituant choisi parmi les huiles,  
les cires, les alcools gras oxyéthylénés, les alcoyléthers de  
35

polyglycérol, les solvants, les épaississants, les hydratants, les adoucissants, les colorants, les conservateurs, les parfums, les propulseurs.

5 9. Composition selon la revendication 6, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme d'une dispersion aqueuse de vésicules délimitées par un ou plusieurs feuillets formés d'une phase lipidique contenant au moins un composé de formule (I), lesdites vésicules renfermant une phase aqueuse encapsulée.

10 10. Composition selon la revendication 9, caractérisée en ce qu'elle comporte en outre un lipide amphiphile ionique ou non-ionique susceptible de former des vésicules stables, en mélange avec les composés de formule (I) pour constituer des membranes lipidiques de vésicules.

15 11. Composition selon l'une des revendications 9 ou 10, caractérisée par le fait que les vésicules contiennent au moins un adjuvant cosmétique et/ou dermopharmaceutique dans la phase lipidique et/ou dans la phase encapsulée.

20 12. Composition selon l'une des revendications 9 à 11, caractérisée par le fait que la phase aqueuse de dispersion des vésicules contient au moins un adjuvant cosmétique et/ou dermopharmaceutique hydrosoluble et/ou au moins un adjuvant amphiphile.

25 13. Composition selon la revendication 11, caractérisée par le fait que les parois des vésicules contiennent au moins un adjuvant cosmétique et/ou dermopharmaceutique liposoluble.

14. Composition selon l'une des revendications 9 à 13, caractérisée par le fait que la phase aqueuse de dispersion contient une dispersion de gouttelettes d'un liquide non miscible à l'eau.

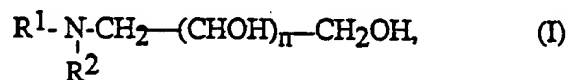
30 15. Composition selon la revendication 14, caractérisée par le fait que le liquide non miscible à l'eau contient au moins un adjuvant cosmétique et/ou dermopharmaceutique liposoluble.

16. Composition selon la revendication 14, caractérisée par le fait que le liquide non miscible à l'eau est choisi dans le groupe formé par les huiles animales ou végétales, les huiles essentielles, naturelles ou synthétiques, les

hydrocarbures halogénés, les silicones, les esters d'acide minéral et d'un alcool, les éthers et les polyéthers.

5 17. Composition selon l'une des revendications 7 à 16, caractérisée par le fait que l'adjuvant cosmétique et/ou  
dermopharmaceutique est choisi dans le groupe formé par les anti-  
oxydants ou les anti-radicaux libres, les agents hydratants ou  
humectants, les agents monorégulateurs accélérateur de bronzage, les  
agents monorégulateurs dépigmentant, les agents de coloration de la  
10 peau, les liporégulateurs, les agents anti-vieillissements et anti-rides,  
les agents anti-UV; les agents kératolytiques, les émollients, les agents  
anti-inflammatoires, les agents rafraîchissants, les agents cicatrisants,  
les agents protecteurs vasculaires, les agents anti-bactériens, les agent  
antifongiques, les agents insectifuges, les agents antiperspirants, les  
agents déodorants, les agents anti-pelliculaires, les anti-chutes des  
15 cheveux, les colorants capillaires, les agents décolorants pour  
cheveux, les réducteurs pour permanente, les agents conditionneurs  
pour la peau et les cheveux.

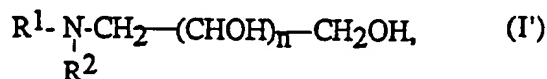
20 18. Vésicule caractérisée en ce qu'elle est délimitée par un ou  
plusieurs feuillets encapsulant une phase aqueuse et formés d'une  
phase lipidique contenant au moins un composé de formule (I) :



25 dans laquelle  $\text{R}^1$  est un radical acyle dérivé d'un acide gras ayant 16 à  
26 atomes de carbone et comportant une ou plusieurs insaturations de  
type éthylénique;

$\text{R}^2$  est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ; et n  
est un entier compris entre 1 et 5.

30 19. Composé caractérisé en ce qu'il répond à la formule (I') :



35 dans laquelle  $\text{R}^1$  est un radical acyle dérivé d'un acide gras ayant 16 à  
26 atomes de carbone et comportant une ou plusieurs insaturations de

type éthylénique;

$R^2$  est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en  $C_1-C_4$ ; et

$n$  est un entier compris entre 1 et 5;

à la condition que, lorsque  $n = 4$  et  $R^2$  est  $-CH_3$  ou  $n = 1$  et  $R^2$  est H, le radical  $R^1$  soit un radical acyle ne dérivant pas de l'acide oléique.

5

20. Composé selon la revendication 19, caractérisé en ce que le radical  $R^1$  est un radical acyle dérivé d'un acide gras choisi parmi les acides palmitoléique, linoléique, linolénique, eicosapentaénoïque, docosahexaénoïque, et leurs isomères et leurs mélanges.

10

21. Composé selon la revendication 19 ou 20, caractérisé en ce que  $n$  est égal à 4.

15

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE**  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FR 9300266  
FA 483608  
Page 1

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	WO-A-9 206 150 (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 16 Avril 1992 * page 7 - page 8 * ---	19,21
X	FR-A-1 417 582 (EASTMAN KODAK COMPANY) 4 Octobre 1965 * le document en entier * ---	19,20
Y	FR-A-1 360 018 (COMMERCIAL SOLVENTS CORPORATION) 23 Mars 1964 * page 1 - page 3 * ---	19-21
Y	GB-A-745 036 (ATLAS POWDER COMPANY) 15 Février 1956 * le document en entier * ---	19-21
Y	WO-A-8 304 412 (NATIONAL RESEACH DEVELOPMENT CORPORATION) 22 Décembre 1983 * le document en entier * ---	19-21
A	---	1-6,18
A	US-A-1 985 424 (H.A. PIGGOTT ET AL.) 25 Décembre 1934 * le document en entier * ---	19-21
A	US-A-4 481 186 (G.E. DECKNER) 6 Novembre 1984 * le document en entier * ---	1-21
A	WO-A-9 217 160 (L'OREAL) 15 Octobre 1992 * le document en entier * ---	1-18
-/--		
Date d'achèvement de la recherche <b>31 AOUT 1993</b>		Examinateur <b>GAC G.</b>
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons * : membre de la même famille, document correspondant</p>		

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE**  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FR 9300266  
FA 483608  
Page 2

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	US-A-3 312 626 (D.T. HOOKER ET AL.) 4 Avril 1967  * le document en entier *	1,2,6,8, 10,11, 16,17
A	LIQUID CRYSTALS vol. 9, no. 4, 1991, pages 527 - 537 C. HALL ET AL. 'Lyotropic liquid crystal phase formation in 1-(alkanoylmethyl amino) 1-deoxy-D- glucitols' * le document en entier *	1,2,4,5, 9,10,18
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
Date d'achèvement de la recherche 31 AOUT 1993		Examinateur GAC G.
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		